

Aus dem Universitäts-Strahleninstitut und -klinik
im Städtischen Krankenhaus Westend
Direktor: Prof. Dr. med. Heinz Oeser

ZUM WACHSTUM PULMONALER METASTASEN
VON SARKOMEN UND SEMINOMEN BEIM MENSCHEN

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Jürgen K r e t s c h m e r
aus Berlin

1979

Aus dem Universitäts-Strahleninstitut und -klinik
im Städtischen Krankenhaus Westend
Direktor: Prof. Dr. med. Heinz Oeser

ZUM WACHSTUM PULMONALER METASTASEN
VON SARKOMEN UND SEMINOMEN BEIM MENSCHEN

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Jürgen K r e t s c h m e r
aus Berlin

Referent: Professor Dr.med.Dr.rer.nat. Ernst Krokowski

Korreferent: Professor Dr. med. Heinz Oeser



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 1.9.1972

Inhalt:

1	Einleitung	1
2	Material und Methode	7
2.1	Material	7
2.2	Methode	13
2.3	Fehlerbetrachtung	14
2.3.1	Systematische Fehler der Tumorgrößenmessung	15
2.3.2	Zufällige Fehler der Tumor- größenmessung	15
3	Wachstumsbeobachtungen typischer Einzelfälle	17
3.1	Das Wachstumsgesetz aus der röntgenologischen Beobachtung	19
3.1.1	Beobachtung und Auswertung	19
3.1.2	Diskussion	22
3.2	Betrachtungen zum Metasta- sierungsbeginn	31
3.2.1	Beobachtung und Auswertung	31
3.2.2	Diskussion	35
3.3	Rückschlüsse auf den Wachstums- mechanismus	38
4	Statistische Verteilung der Wachstumsparameter	46
4.1	Beobachtung und Auswertung	47
4.2	Diskussion	50
5	Zusammenfassung	54
	Literaturverzeichnis	56



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550817_0034

1 Einleitung

Das Wachstum maligner Tumoren ist seit langem Gegenstand intensiver Untersuchungen. Das Wachstumsverhalten eines Tumors kennzeichnet dessen markanteste Eigenschaft. Deshalb ist das Verständnis des Wachstumsmechanismus die Grundvoraussetzung für eine erfolgreiche Therapie von malignen Neoplasien.

Die Untersuchung des Tumorwachstums kann primär an zwei Punkten ansetzen:

1. der makroskopischen Betrachtung des gesamten Tumorkomplexes
2. der Untersuchung der mikroskopischen zellkinetischen Abläufe.

Ein umfassendes Verständnis des Tumorwachstums muss diese beiden Betrachtungsweisen zusammenführen.

Das Tumorwachstum beim Menschen ist der Untersuchung schwer zugänglich. Hierfür sind folgende Gründe massgeblich:

1. Im menschlichen Organismus sind Tumoren meist der unmittelbaren und isolierten Beobachtung nicht zugänglich.
2. Abhängig von der Methode kann die Untersuchung selbst einen störenden Eingriff in den Wachstumsablauf bedeuten.
3. Viele im Tierexperiment gebräuchlichen Untersuchungsmethoden sind nicht auf den Menschen anwendbar. Andererseits sind die Ergebnisse von Tierexperimenten nur unter Vorbehalten auf den Menschen übertragbar (1).

4. Selbst die modernsten Untersuchungsmethoden können bisher nur Teilaspekte des Wachstumsgeschehens mit befriedigender Aussageschärfe erfassen.
5. Als Folge der Wechselwirkungen zwischen der Geschwulst und dem Wirtsorganismus (2) unterliegt das Tumorstadium schwer erfassbaren Veränderungen. Dies gilt insbesondere für die terminale Phase im Wachstum eines Tumors.

Über die Vorgänge beim Wachstum eines Tumors liegen bisher nur Teilergebnisse aus einerseits makroskopischer, andererseits zellkinetischer (3) Sicht vor.

Eine wichtige Erkenntnisstufe ist die rein phänomenologische Beschreibung der makroskopischen Wachstumsdynamik. Mit diesem Thema beschäftigt sich die vorliegende Arbeit.

Relativ leicht der Beobachtung zugänglich sind beim Menschen Tumoren der Lunge, die u.a. mit einfachen röntgenologischen Mitteln erkannt und in ihrem Wachstum verfolgt werden können.

Als Folge dieser günstigen Untersuchungsbedingungen existiert eine umfangreiche Literatur über Wachstumsbeobachtungen an Lungentumoren. Erstmals haben COLLINS und Mitarbeiter (4) im Jahre 1956 an einem klinischen Beobachtungsgut den Versuch unternommen, das Wachstum einer Geschwulst durch eine mathematische Formulierung zu beschreiben. In dieser Arbeit ist ein exponentielles

Volumenwachstum postuliert, das durch den folgenden Zusammenhang beschrieben wird:

$$[1] \quad V(t) = V(t_0) e^{\alpha(t - t_0)}$$

$V(t)$ = Tumolvolumen zur Zeit t

$V(t_0)$ = Tumolvolumen zur Anfangszeit t_0

α = tumorspezifische Wachstumskonstante

Diese Beschreibungsform erscheint aus zellkinetischer Sicht zunächst plausibel, wenn man in Analogie zu anderen Wachstums- und Zerfallsprozessen eine konstante relative Zunahme der Zellanzahl je Zeiteinheit annimmt (5, 6, 7, 8, 9, 10).

$$[2] \quad \frac{dN}{N(t)} = \alpha dt$$

dN = differentieller Zellzuwachs im differentiellen Zeitintervall dt

$N(t)$ = Zellanzahl zur Zeit t

Beispielsweise kann eine Verdoppelung der Zellanzahl innerhalb eines konstanten Zeitintervalls, der sogenannten "Tumor-Verdoppelungszeit" (s.u.), betrachtet werden.

Die Integration der Gleichung [2] führt bei der Annahme konstanter mittlerer Volumina der einzelnen Zellen auf die exponentielle Beschreibungsform nach Gleichung [1].

Die Verifizierung dieses exponentiellen Volumenwachstums an klinischem Beobachtungsmaterial wird von der Mehrzahl der Autoren auf dem Wege über die unmittelbar beobachtbaren linearen Tumordimensionen (Z. B. Durchmesser) im Röntgenbild vorgenommen (1, 4, 7, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17). Andere Autoren verwenden die auf planimetrischem Wege ebenfalls unmittelbar beobachtbare Fläche der Tumorverschattung im Röntgenbild (11, 16, 18, 19). Sofern quantitative Aussagen über das wachsende Volumen gemacht werden, sind diese rechnerisch aus den Durchmessern oder Flächendaten rückgeschlossen (2, 4, 9). Dies gilt auch für die Angabe der Tumorverdoppelungszeit.

Unter der Annahme annähernd sphärischer Tumoren (Rundherde) (12) folgt aus Gleichung [1], dass ein exponentielles Volumenwachstum zugleich ein exponentielles Durchmesser- und ein exponentielles Flächenwachstum bedeutet, wobei sich bei gleicher Struktur der Beschreibungsgleichung wie [1] die Wachstumskonstanten des Durchmesser-, Flächen- und Volumengesetzes wie 1 : 2 : 3 verhalten (16, 20).

In die klinische Praxis wurde zur Kennzeichnung des Wachstums eines Blastoms, der Begriff "Tumorverdoppelungszeit" eingeführt, welcher im röntgenologisch zugänglichen Beobachtungszeitraum des Tumorstadiums eine befriedigend genaue Beschreibung der Volumenzunahme ermöglicht (4, 16, 21, 22).

Zwischen der Tumorverdoppelungszeit t_D und der Wachstumskonstanten α besteht nach Gleichung [1] der Zusammenhang

$$[3] \quad t_D = \frac{\log \text{nat } 2}{\alpha} \approx \frac{0,70}{\alpha}$$

Trotz der guten klinischen Eignung dieser Beschreibung ist nicht erwiesen, ob für den gesamten Wachstumsverlauf ein exponentielles Gesetz angenommen werden darf, da durch die röntgenologische Beobachtung nur ein relativ kleiner Ausschnitt der gesamten Wachstumsgeschichte eines Tumors erfasst wird. Ein Tumor ist im Röntgenbild günstigenfalls von $> 0,8$ cm Durchmesser an diagnostizierbar (röntgendiagnostische Grenze (23)). Er erreicht innerhalb der Überlebenszeit des Patienten nur selten eine Grösse von 8 cm Durchmesser, so dass das Wachstum des Tumors im Prinzip maximal über 3 Volumengrößenordnungen beobachtbar wäre.

Jedoch gelingt nur selten die Beobachtung eines ungestörten Wachstums eines Tumors auf mehr als das Dreifache seines Durchmessers bei der Erstbeobachtung, d.h. ca 1 1/2 Volumengrößenordnungen. Beobachtungsmaterial mit einer grösseren Wachstumszunahme ist ausserordentlich rar.

Darüberhinaus durchläuft der Tumor, ausgehend von einer angenommenen Anfangsgrösse von ca. 10^{-6} (Einzelzelle) bis zum Erreichen der röntgendiagnostischen Grenze weitere 8 bis 9 Wachstumsgrößenunterschiede des Volumens (4, 16), d.h. der zeitliche Verlauf des Geschwulstwachstums bis zur röntgenologischen Sichtbarkeit und insbesondere dessen Beginn blieb bisher im Dunkeln.

Dieser Sachverhalt kann so interpretiert werden, dass die Beschreibung des Wachstumsverlaufs der $1\frac{1}{2}$ von insgesamt ca. 12 Volumengrößenordnungen des Tumors durch ein empirisches exponentielles Gesetz der Form [1] gelingt, dass jedoch dessen Extrapolation auf die gesamte Wachstumsgeschichte nicht begründbar ist.

Vielmehr bestehen Einwände gegen die Allgemeingültigkeit des exponentiellen Gesetzes [1] aus folgenden Gründen:

1. Die Genauigkeit der Volumenbestimmung des Tumors anhand der visuellen Ausmessung der Tumorsilhouette im Röntgenbild ist stark fehlerbehaftet (7, 11). Diese Messfehler gestatten in dem begrenzten röntgenologischen Beobachtungsintervall von typischerweise ca $1\frac{1}{2}$ Volumengrößenordnungen die Beschreibung der Messpunkte durch eine Vielfalt anderer als exponentieller Gesetze (7).
2. Die retrospektive Extrapolation des als exponentiell angenommenen Tumorwachstums vom Beginn desselben führt selbst bei einer vorgegebenen Anfangszellanzahl zu sehr langen Zeiten zwischen dem Wachstumsbeginn und dem Erreichen der röntgendiagnostischen Grenze. Latenzen bis zu 25 Jahren und darüber werden angegeben (9, 24, 25). Diese langen Zeiten übersteigen in einzelnen Fällen das Lebensalter der Patienten (22, 24).

Nur in seltenen Fällen kann beim Menschen das Tumorwachstum ohne Beeinflussung durch therapeutische Massnahmen beobachtet werden. Nach der Diagnose eines malignen Tumors wird man bemüht sein, durch operative, zytostatische oder strahlentherapeutische Massnahmen verzögernd auf das Tumorwachstum einzuwirken, so dass sicher ungestörte Tumorwachstumsverläufe nur in Ausnahmefällen und nur über relativ geringe Wachstumsspannen röntgenologisch beobachtbar sind.

Es ist das Ziel der vorliegenden Arbeit, anhand einer Beobachtung von Seminom- und Sarkometastasen in der Lunge einen Beitrag zum Verständnis der Wachstumsdynamik dieser Tumorarten zu liefern. Insbesondere wird angestrebt, unter Berücksichtigung des Wachstumsbeginns zu einer Beschreibung des Tumorwachstums zu gelangen und hierfür eine mathematische Formulierung zu finden.

2 Material und Methode

2.1 Material

Für die vorliegende Untersuchung wurde das gesamte verfügbare Material histologisch gesicherter Sarkom- und Seminomfälle des Strahleninstituts und der Strahlenklinik im Klinikum Westend der Freien Universität Berlin (Zeitraum 1951 - 1963) sowie des Zentral-Röntgen- und Radium-Institutes des Stadtkrankenhauses Kassel (Zeitraum 1952 - 1970) ausgewertet. Das Material wurde unter folgenden Gesichtspunkten untersucht:

1. Auftreten von Metastasen in der Lunge
2. Verfügbarkeit von zwei oder mehr Röntgen-Thorax-Aufnahmen über einen grösseren Wachstumszeitraum der Metastasen
3. Zeitpunkte der Probeexstirpationen
4. Art, Intensität und Dauer therapeutischer Massnahmen

Insgesamt wurden 265 Sarkomfälle und 46 Seminomfälle gesichert. Es handelte sich um Patienten im Alter zwischen 3 und 91 Jahren.

Bei 44 Patienten mit Sarkomen und 23 mit Seminomen konnten Metastasen in der Lunge gefunden werden. Dabei standen bei 21 Sarkomfällen und 12 Seminomfällen zwei oder mehrere Röntgenaufnahmen über ein grösseres Wachstumsintervall der Metastasen zur Verfügung, wovon 19 mal mehrere Metastasen in ihrem simultanen Wachstumsverlauf beobachtet waren. Insgesamt konnten auf diese Weise 39 Wachstumsverläufe von Sarkommetastasen und 22 Wachstumsverläufe von Seminommetastasen ausgemessen werden. In weiteren 12 Sarkomen und 8 Seminomen fanden sich auf jeweils nur einer verfügbaren Röntgenaufnahme mehrer Metastasen.

Tabelle 1 gibt eine zusammenfassende Übersicht über das gesamte Beobachtungsgut. In Tabelle 2 und 3 sind die hiervon zur vorliegenden Fragestellung beitragenden Einzelfälle von Sarkomen und Seminomen mit den wichtigsten zugehörigen Angaben aufgeführt.

	Sarkome	Seminome
Gesamtzahl der Fälle	265	46
davon mit nachgewiesenen Lungenmetastasen	44	23
davon röntgenol. Wachstumsbeobachtung möglich	21	12
Zahl der im Wachstumsverlauf beobachtbaren Einzelmetastasen	39	22

Tabelle 1 Statistik des gesamten Untersuchungsmaterials

Bild 1 zeigt die Altersverteilung des Untersuchungsmaterials der Patienten mit Sarkomen. Die vorgefundene Altersverteilung ist nahezu identisch mit der von DAVIS et. al. (12) für ihr Untersuchungsmaterial verschiedener Lungentumorarten angegebenen Verteilung.

In Bild 2 ist eine entsprechende Darstellung für das Untersuchungsmaterial der Seminomfälle gegeben. Man erkennt eine starke Erkrankungshäufung im Anschluss an die Pubertät.

Beobachtete Tumormetastasen

Fall Nr.	Alter Jahre	Geschlecht	Op od. FE Datum	Anzahl d. Aufnahmen	Metastasen	Durchmesser bei Erstbeob. mm	Durchmesser bei Letztbeob. mm	Beob.- Zeitraum Tage
1	73	männl.	15.2.62	8	a	15	60	1250
					b	35	50	1250
					c	21	23	185
2	83	männl.	31.1.62	3	a	35	36	120
					b	15	22	120
3	50	männl.	18.7.57	2	a	36	65	180
					b	47	80	180
4	56	weibl.	2.8.62	3	a	22	42	120
5	59	männl.	3.3.62	4	a	13	22	200
6	33	weibl.	24.2.55	4	a	23	50	315
7	48	weibl.	12.5.60	4	a	54	86	240
					b	18	26	160
8	63	männl.	3.5.56	3	a	42	51	125
9	16	weibl.	28.8.58	2	a	52	58	45
					b	27	31	
10	60	weibl.	27.1.65	2	a	14	19	55
11	67	männl.	2.11.59	4	a	28	53	210
					b	15	28	210
					c	11	22	105
12	61	männl.	13.9.59	5	a	16	37	160
13	63	männl.	22.1.63	7	a	27	62	210
					b	32	58	210
					c	8	27	265
14	71	männl.	6.10.61	2	a	30	32	55
15	54	weibl.	1.11.63	3	a	14	21	250
					b	14	16	7
16	69	weibl.	16.1.59	2	a	82	86	30
17	49	weibl.	22.2.62	6	a	11	30	180
18	8	männl.	7.4.70	5	a	22	41	65
					b	22	40	95
					c	13	17	90
					d	8	11	30
19	63	männl.	13.11.58	3	a	8	17	140
					b	22	40	140
					c	10	21	140
20	69	männl.	27.5.61	4	a	14	60	260
					b	10	47	260
					c	17	38	155
					d	12	30	155
21	56	männl.	21.7.59	2	a	24	35	120

Tabelle 2

Übersicht über die auswertbaren
Fälle von Sarkometastasen

Beobachtete Tumormetastasen

Fall Nr.	Alter Jahre	Op od. PE Datum	Anzahl d. Aufnahmen	Metastase	Durchmesser bei Erstbeob.	Durchmesser bei Letztbeob.	Beob.- Zeitraum
					mm	mm	Tage
1	36	23.8.64	4	a	12	24	90
				b	12	23	
				c	9	20	
				d	8	18	
2	19	14.10.63	3	a	15	30	125
				b	13	25	
3	25	29.2.52	3	a	19	29	120
				b	17	27	
4	48	15.3.54	3	a	14	26	295
5	24	23.4.59	2	a	38	55	45
				b	28	36	
6	16	26.11.58	2	a	17	18	25
7	30	15.3.55	3	a	53	64	143
				b	46	53	
8	57	18.11.56	2	a	40	45	30
9	34	29.8.57	3	a	22	25	65
				b	20	28	
10	48	20.1.55	5	a	65	110	350
11	18	16.7.55	5	a	10	25	40
				b	10	17	
12	26	14.11.58	3	a	32	45	60
				b	27	38	

Tabelle 3 Übersicht über die auswertbaren
Fälle von Seminometastasen

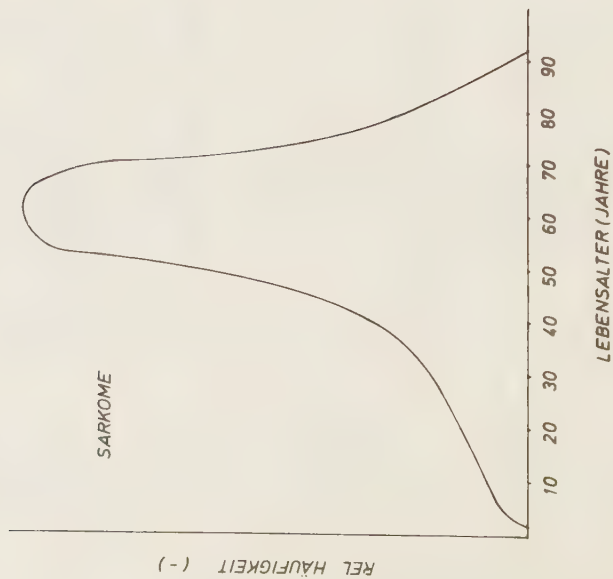


Bild 1 Altersverteilung des Untersuchungsmaterials der Sarkomfälle

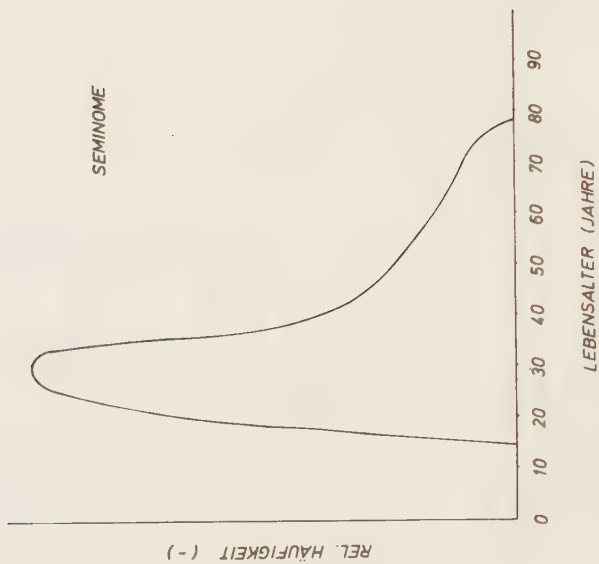


Bild 2 Altersverteilung des Untersuchungsmaterials der Seminomfälle

2.2 Methode

Die Auswertung des im vorausgehenden Abschnitt beschriebenen Materials zielte auf die quantitative Beobachtung des Wachstumsverlaufes von Tumormetastasen ab. Hierzu wurden auf visuellem Wege die geometrischen Dimensionen der in den Röntgen-Thorax-Aufnahmen abgebildeten runden Tumerverschattungen ausgemessen. Diese Verschattungen werden von Rundherden hervorgerufen, deren Volumen aufgrund der ovoiden, nahezu sphärischen Gestalt aus den linearen Silhouettendimensionen der Röntgenaufnahme bestimmbar ist. Die ausgewerteten Rundherde entsprachen den von DAVIS, PEABODY und KATZ (12) für derartige Herde angegebenen Voraussetzungen.

Bei den nahezu elliptischen Silhouetten der ovoiden Tumoren wurden nach visueller Bewertung jeweils der grösste Durchmesser D_1 und der kleinste Durchmesser D_2 bestimmt (6, 13). Daraus folgt der effektive Durchmesser D des flächengleichen Kreises als geometrisches Mittel.

$$[4] \quad D = \sqrt{D_1 \cdot D_2}$$

Als wahrscheinlichster Wert der aus den ap-Thorax-aufnahmen nicht ersichtliche Tiefendimension der Rundherde wurde gemäss (13) jeweils der nach Gleichung [4] ermittelte effektive Durchmesser D angenommen. Diese Annahme gestattet es, einer beobachteten Rundherdsilhouette das Volumen V eines äquivalenten Kugelherdes zuzuordnen:

$$[5] \quad V = \frac{4}{3} \pi (D_1 D_2)^{3/2}$$

Es sei darauf hingewiesen, dass wegen geringen Silhouettenkontrastes und der Überlagerung der Lungen- und Rippenstrukturen sowohl eine objektive photometrische Ausmessung (18) als auch eine subjektive planimetrische bzw. konturfolgende Ausmessung (11) keine genaueren Ergebnisse als die angewandte einfache visuelle Methode erwarten liessen. Vielmehr erscheint die visuelle Gestalterkennung unter den vorliegenden Störeinflüssen als am wenigsten fehleranfällig.

2.3 Fehlerbetrachtung

Da in der vorliegenden Arbeit versucht wurde, quantitative Aussagen über zeitliche Wachstumsverläufe zu gewinnen, ist eine Prüfung der möglichen Beobachtungsfehler hinsichtlich ihrer Grösse und möglichen Auswirkung auf die Aussageschärfe erforderlich.

Primär sind die Fehler in der Messung der Tumorgrosse zu beachten. Hingegen ist die Unsicherheit, die dadurch entsteht, dass Röntgenaufnahmen, Operationen und andere therapeutische Massnahmen zu verschiedenen Tageszeiten erfolgten, relativ zur gesamten Beobachtungszeit der Patienten vernachlässigbar klein.

Der Gesamtfehler in der Messung des effektiven Tumordurchmessers setzt sich zusammen aus einem systematischen und einem zufälligen Anteil.

2.3.1 Systematische Fehler der Tumorgrössen- messung

Es wurde darauf geachtet, dass die zu einem Einzelfall gehörigen Röntgenaufnahmen jeweils unter konstanten Aufnahmebedingungen, insbesondere dem gleichen Aufnahmegerät und konstanter Geometrie, entstanden waren. Damit entfallen systematische Fehler innerhalb der Wachstumsbeobachtung einzelner Fälle. Beim Vergleich verschiedener Fälle kann ein apparativ bedingter Fehler von maximal ca. $\pm 5\%$ vorliegen, der jedoch im Verhältnis zu der beobachteten Streuung der Wachstumsgeschwindigkeit (vgl. Abschnitt 4) keine Einschränkung der Aussageschärfe bedeuten.

Systematische Fehler durch unterschiedliche Belichtungs- und Entwicklungsbedingungen des photographischen Material sind vernachlässigbar.

2.3.2 Zufällige Fehler der Tumorgrössenmessung

Folgende zufällige Fehler beeinträchtigen unmittelbar die Messgenauigkeit des effektiven Tumordurchmesser D (7, 11):

1. L i n e a r e r M e s s f e h l e r
des Tumordurchmessers D_1
und D_2 infolge visueller Beurteilung
der diffusen Silhouettengrenze. Dieser
Fehler beträgt unabhängig von der Tumor-
grösse absolut ± 1 mm, so dass an der
röntgenologischen Grenze (8 mm Durchmesser)
ein maximaler relativer Messfehler von
ca. $\pm 12\%$ vorliegt, der sich bis zu sehr

grossen beobachteten Tumoren um 80 mm Durchmesser $\pm 1,2\%$ reduziert (Bild 3). (KELLER und KALLERT (7) geben für ihre Beobachtungen einen undifferenzierten Fehlerbetrag von $\pm 10\%$, also ähnlicher Grösse an.)

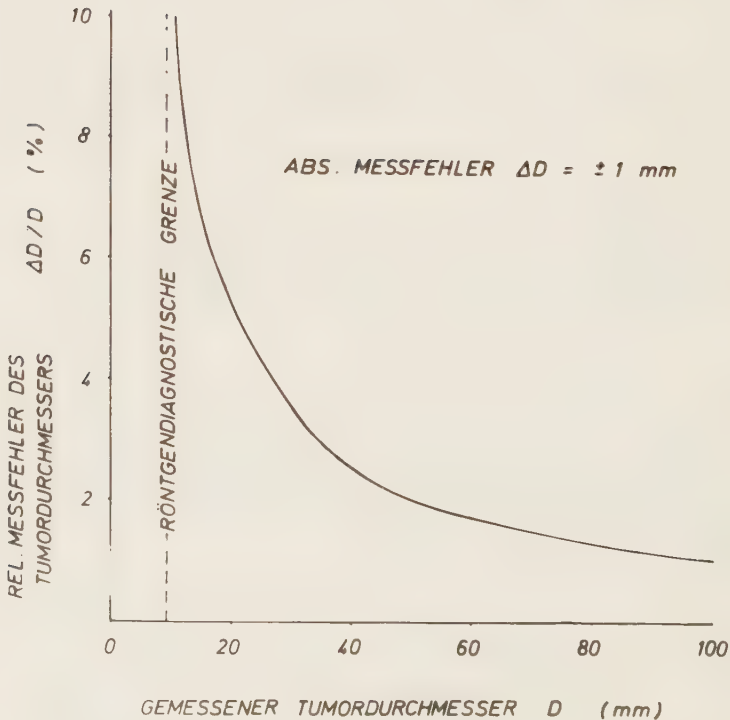


Bild 3 Relativer zufälliger Meßfehler des Tumordurchmessers D

2. Tumorgestaltsschwankungen unter veränderter Lage. Dieser Fehler wird hier als relativ klein abgeschätzt und vernachlässigt.
3. Aufnahmepositions-schwankungen der Patienten vor dem Röntgengerät. Dieser Fehler wird hier ebenfalls als relativ klein abgeschätzt und vernachlässigt.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass der zufällige Messfehler des effektiven Tumordurchmessers D überwiegend auf den Fehler der visuellen Durchmesserbestimmung zurückgeht.

3 Wachstumsbeobachtungen typischer Einzelfälle

Im vorliegenden Abschnitt werden Beobachtungen über den zeitlichen Wachstumsverlauf von Sarkom- und Seminometastasen der Lunge berichtet und diskutiert.

Es sei hier als Grundvoraussetzung angenommen, dass das Wachstum eines beliebigen ungestörten Tumors in guter Näherung einer charakteristischen, signifikant mathematisch beschreibbaren Gesetzmässigkeit gehorcht.

Diese Gesetzmässigkeit des zeitlichen Wachstumsverlaufes der Metastasen erscheint im Einzelfalle in der allgemeinen Form einer stetig monotonen zunehmenden Zeitfunktion

$$\begin{aligned} 6 \quad G &= G(t) \\ G &= \text{"Grösse" des Tumors} \\ t &= \text{Zeit} \end{aligned}$$

Mit dem Begriff "Grösse" G können sowohl die linearen Dimensionen des Tumors, repräsentiert durch den effektiven Durchmesser D , als auch sein Volumen V identifiziert werden. Unter der Annahme homogener Dimensionen und Dichte der Einzelzellen innerhalb des gesamten Tumors sind gleichbedeutend mit der Angabe des Volumens V die Grössen der Tumormasse M sowie der Zellanzahl N .

Es besteht das Ziel, den Wachstumsverlauf gemäss Gleichung 5 zunächst durch Sicherung einzelner Messpunkte $G(t_i)$ zu bekannten Zeiten t_i zu erfassen. Anschliessend ist der Gesamtverlauf der Funktion $G(t)$ durch empirische Einpassung einer stetigen Kurve in die Messpunkte zu ermitteln. Hierbei muss in besonders sorgfältiger Weise die vorhandene Messunsicherheit beachtet werden. Schliesslich interessiert eine analytisch mathematische, d.h. formelmässige Beschreibung für die betrachtete Wachstumsfunktion $g(t)$. Diese Beschreibung, das "Wachstumsgesetz", soll in ihrer Struktur allgemeine Gültigkeit haben und Einzelfälle durch wenige spezifische Parameter kennzeichnen.

Als "Grösse" G des Tumors kommt primär der im Röntgenbild zugängliche effektive Durchmesser D gemäss Gleichung [4] in Betracht. Die Messung von D ist mit der in Abschnitt 2.3 angegebenen Unsicherheit behaftet.

3.1 Das Wachstumsgesetz aus der röntgenologischen Beobachtung

3.1.1 Beobachtung und Auswertung

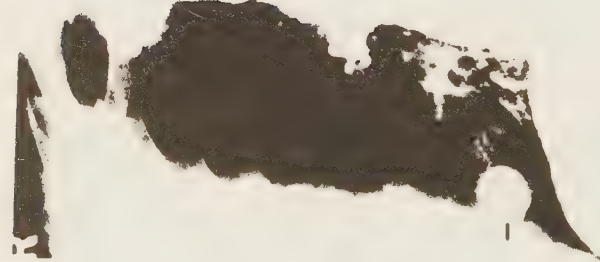
Zur Veranschaulichung des Vorgehens bei der von zahlreichen Autoren angewendeten röntgenologischen Untersuchung des Wachstums ist in Bild 4 eine Sequenz von 4 sehr deutlichen Röntgen-Thorax-Aufnahmen über einem Zeitraum von 280 Tagen abgebildet. Es handelt sich um Sarkometastasen. Man erkennt in allen aufnahmen im rechten Unterfeld einen scharf begrenzten Rundherd, der in der ersten Aufnahme mit 10 mm Durchmesser gerade die röntgendiagnostische Grenze überschritten hat und bis zur letzten Aufnahme zu einem Durchmesser von 60 mm anwächst. Die jeweils ausgemessenen effektiven Durchmesser D sind in Bild 4 eingetragen. (Die in diesen Fällen sichtbare Wachstumsspanne eines Grössenfaktors von 6 ist nur sehr selten beobachtbar. Typische Aufnahmefolgen umfassen meist nur einen Faktor von 2 bis 3.) Neben diesen in allen Bildern sich gut isoliert abhebenden Rundherd erscheinen in den Aufnahmen Nr. 4 b, c und d multiple Metastasen, die sich jedoch infolge Überlagerungen nicht mit ausreichender Genauigkeit ausmessen lassen.

Diese multiplen Metastasen haben in der ersten Aufnahme die röntgendiagnostische Grenze noch nicht erreicht.

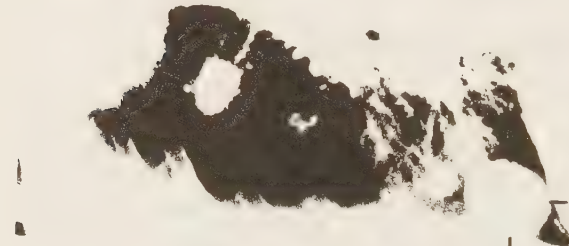
R



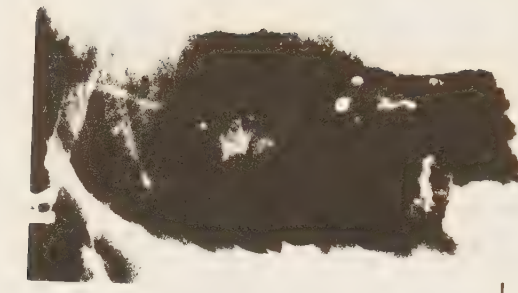
Aufnahme A
3.3.1961



Aufnahme B
2.1.1962



Aufnahme C
10.4.1962



Aufnahme D
12.6.1962

Bild 4 Wachstum einer Sarkometastase in einer Sequenz von 4 Röntgen-Thorax-Aufnahmen über einen Zeitraum von 280 Tagen (Multiple Metastasen in den Aufnahmen A, C und E)

Trägt man die für diesen Fall ausgemessenen Tumorgrossen D in einem linearen Masstab über dem Aufnahmedatum ein, so erhält man den in Bild 5 dargestellten zeitlichen Wachstumsverlauf.

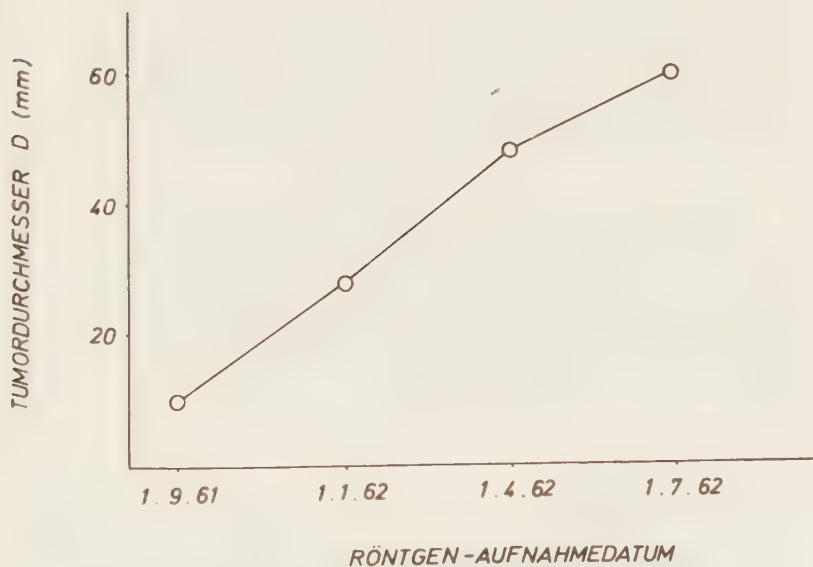


Bild 5 Graphische Darstellung des in Bild 4
gezeigten Tumorwachstums

Die Bilder 6 a - d zeigen weitere typische Beispiele von Wachstumsverläufen mit Wachstumsspannen um einen Faktor 1,5 ...3. Der Nullpunkt der Zeitzählung ist willkürlich gewählt. Bild 6 a gibt das Wachstum einer Sarkometastase wieder. Bild 6 b zeigt den entsprechenden Verlauf für eine Seminometastase. Bild 6 c verdeutlicht den Einfluss erfolgreicher therapeutischer Massnahmen auf das Wachstum einer Sarkometastase am Beispiel der lokalen Bestrahlung. Bis zum Beginn der Behandlung ist ein gleichförmiges Wachstum erkennbar, das während der Behandlung unregelmässig wird und vorübergehend stagniert.

Die ersten Messpunkte des ungestörten Tumorwachstums bis zum Therapiebeginn sind für die Ermittlung eines Wachstumsgesetzes geeignet. Bild 6 d gibt simultane Wachstumsbeobachtungen an 5 gut ausmessbaren Sarkometastasen eines Patienten wieder, der multiple Metastasen aufwies.

3.1.2 Diskussion

Die im Rahmen der vorliegenden Untersuchung gewonnenen Beobachtungen weisen in der dargestellten Form (Bild 4 bis 6) im Rahmen der Messfehlergrenzen im beobachteten Zeitraum sowohl für Sarkom- als auch für Seminometastasen auf ein $z e i t - l i n e a r e s$ Wachstum des effektiven Durchmessers D hin.

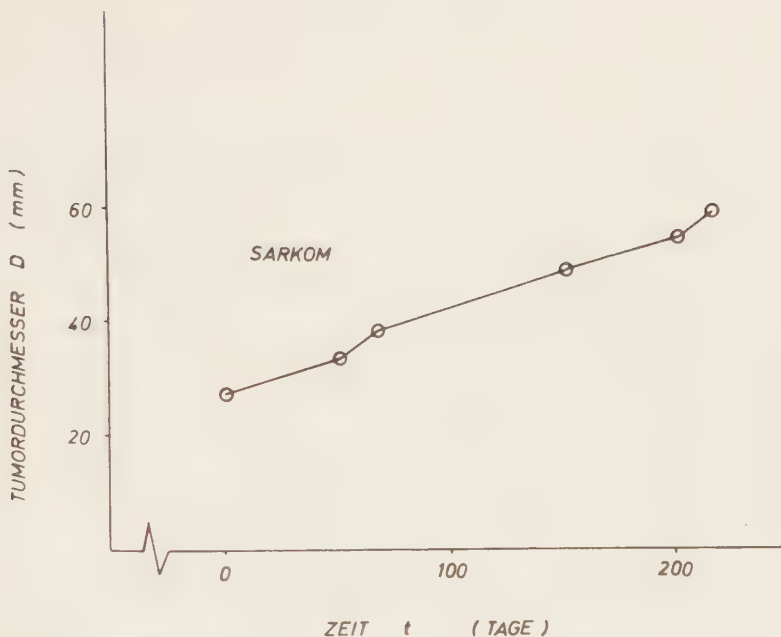


Bild 6 a Typisches Wachstum einer Sarkom-Metastase

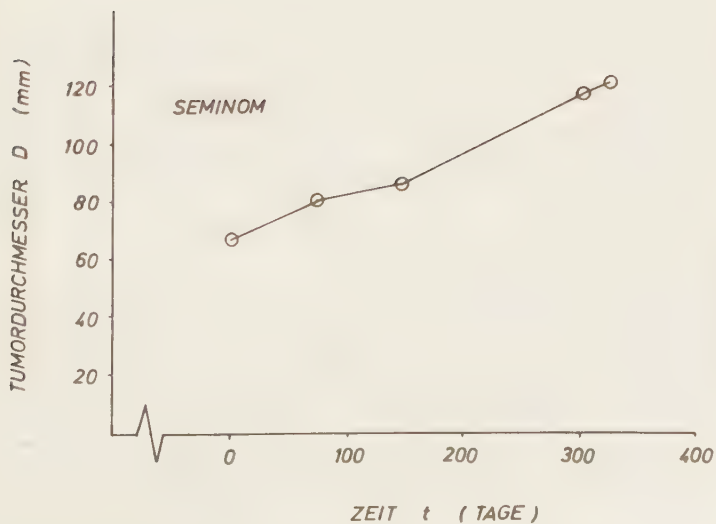


Bild 6 b Typisches Wachstum einer Seminom-Metastase

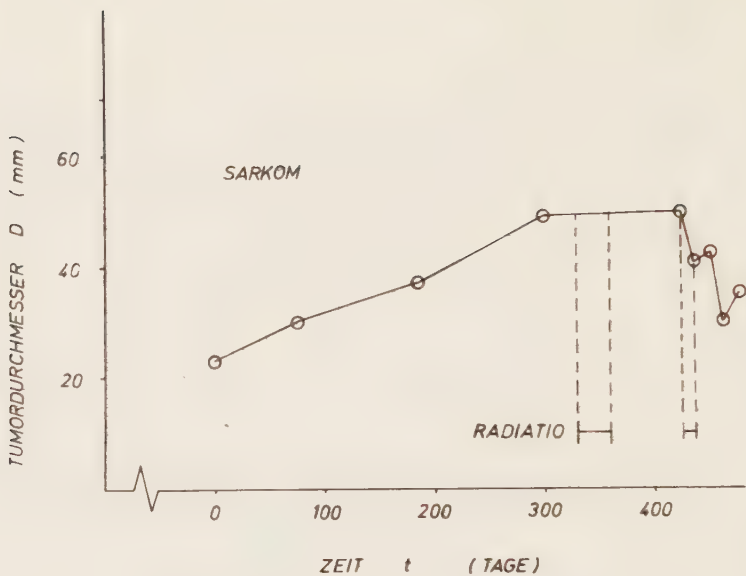


Bild 6 c Einfluss der Therapie auf das Wachstum einer Sarkom-Metastase (am Beispiel der lokalen Bestrahlung)

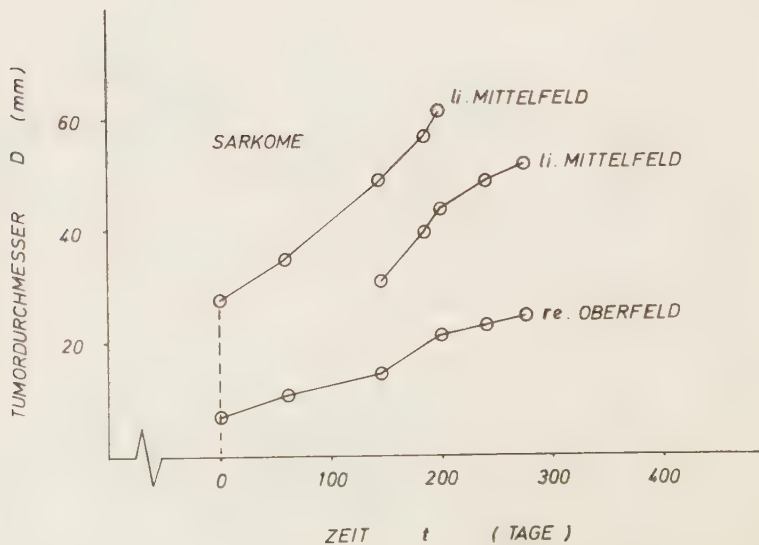


Bild 6 d Einfluss der Therapie auf das Wachstum einer Sarkom-Metastase (am Beispiel der lokalen Bestrahlung)

Dieses Wachstum wird beschrieben durch das einfache Wachstumsgesetz:

$$\begin{aligned} [7] \quad D(t) &= 2 v (t-t_0) \\ D(t) &= \text{Effektiver Tumordurchmesser} \\ &\quad \text{zur Zeit } t \text{ (vgl. Gleichung 4)} \\ v &= \text{tumorspezifischer Wachstums-} \\ &\quad \text{parameter (radiale Wachstums-} \\ &\quad \text{geschwindigkeit)} \\ t_0 &= \text{Zeitpunkt des Wachstumsbe-} \\ &\quad \text{ginnns (d(t) = 0, für } t < t_0) \end{aligned}$$

Dieser lineare Wachstumsverlauf gemäss Gleichung [7] wurde an einem Beobachtungsmaterial von 39 Sarkom- und 22 Seminomfällen gefunden. In diesen Fällen wurde jeweils nur das ungestörte Wachstum ohne therapeutische Eingriffe ausgewertet, das jedoch meist eine Spanne über einen Grössenfaktor 3 nicht überschritt.

Nur in einzelnen Fällen wurde ein gesichertes ungestörtes Wachstum über eine grössere Spanne beobachtet, wobei in diesen Fällen ein zeitlineares Wachstum vorlag. Die in Bild 4 angegebene Sequenz stellt einen dieser besonders günstigen Beobachtungsfälle dar.

Die Feststellung einer zeitlinearen Gesetzmässigkeit des Durchmesserwachstums gemäss Gleichung [7] steht im Gegensatz zu dem von COLLINS (4) und der Mehrzahl der Nachfolgerautoren beschriebenen exponentiellen Volumenwachstums bzw. einem damit gleichbedeutenden Durchmesserwachstum (vgl. Abschnitt 1).

Der Gegensatz dieses Ergebnisses zu dem von COLLINS (4) und anderen beobachteten exponentiellen Volumen- bzw. Durchmesserwachstum erweist sich - innerhalb der beobachteten Wachstumsphase der Tumoren - nur als scheinbar. Dies wird im Folgendem nachgewiesen.

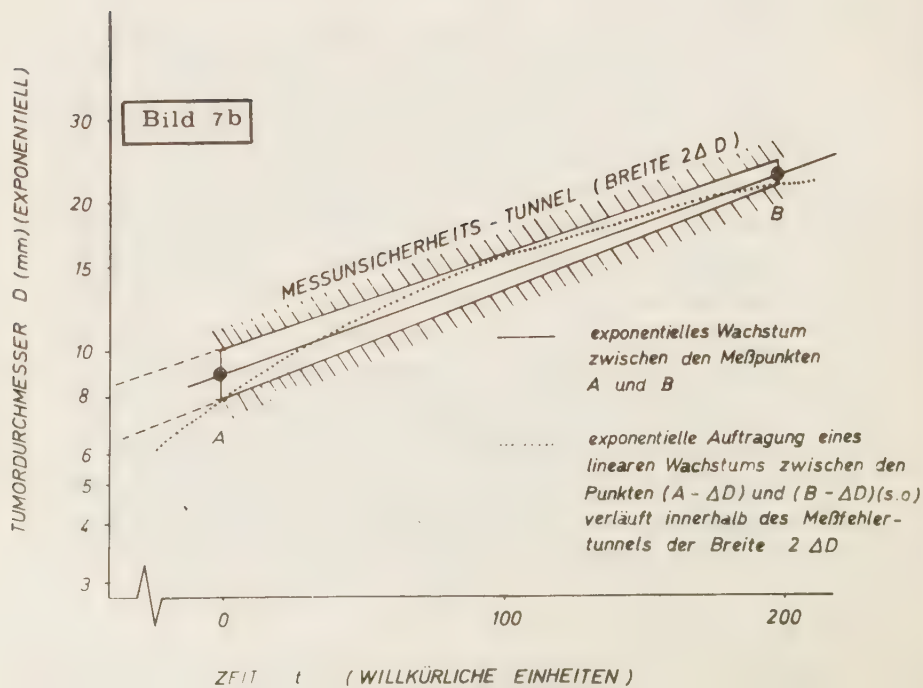
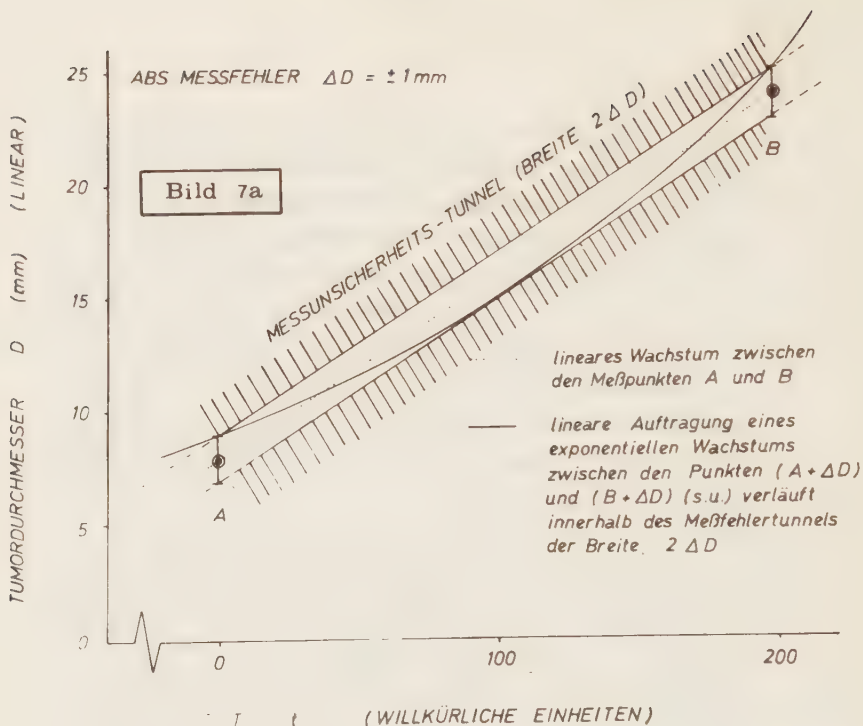
Zur Darstellung eines exponentiellen Wachstums eignet sich die semilogarithmische Darstellung der Tumorgrösse über der Zeit. In dieser Darstellung erscheint ein exponentieller Wachstumsverlauf als Gerade, deren Steigerung ein Mass für die Wachstumskonstante gemäss Gleichung [1] ist. Diese Darstellung wird von zahlreichen Autoren (s. Abschnitt 1) verwendet und bietet für das jeweils hinzugezogene Beobachtungsmaterial den Eindruck eines exponentiellen Wachstums, in dem die Wachstumsmesspunkte mit ausreichender Genauigkeit auf einer Geraden liegen.

Trägt man diese Messpunkte in einer linearen Darstellung auf, so zeigt sich, dass für die geringe Wachstumsspanne von maximal einem Grössenfaktor 3 innerhalb der Messfehlergrenzen der röntgenologischen Tumorgrössenbestimmung ebenso gut eine Gerade durch die Messpunkte gelegt werden kann, die nunmehr in dieser Darstellung ein zeitlineares Wachstum auszudrücken scheint.

Innerhalb der geringen Wachstumsspanne um einen Faktor von maximal 3 ist demnach infolge der methodisch bedingten Messfehler nicht zu unterscheiden, ob ein exponentielles oder ein lineares oder möglicherweise ein drittes, hiervon abweichendes Gesetz für das Tumorstadium zutrifft.

Diese Aussage wird in Bild 7 verdeutlicht. Ein Tumorstadium über einen Grössenfaktor 3 von einem beliebigen Erstbeobachtungsdurchmesser (D_A) bis zu einem Endbeobachtungsdurchmesser ($D_E = 3D_A$) ist während einer beliebigen Zeitspanne $t = 0 \dots 1$ (willkürliche Zeiteinheiten) aufgetragen. Der für die Mehrzahl der Beobachtungen zutreffende Wert des Erstbeobachtungsdurchmessers D_A liegt etwa in der Grösse der röntgendiagnostischen Beobachtungsgrenze (8 mm).

Dabei wird einmal die lineare Darstellung, ein weiteres Mal die halblogarithmische Darstellung verwendet. Es sei angenommen, dass aufgrund beobachteter Messpunkte einmal in linearer Darstellung, das andere Mal in halblogarithmischer Darstellung ein gerader Verlauf des Tumorstadiums ermittelt wurde. Diese Ermittlung erfolgte dabei unter dem methodisch bedingten Messfehler, der ± 1 mm beträgt und um die Wachstumsverlaufsgerade herum einen "Unsicherheitstunnel" von 2 mm Breite festlegt. Innerhalb dieses Bereiches liegen die Messpunkte tragen zur Signifikanz der Aussage über das Wachstumsgesetz bei. Zeichnet man die Wachstumsgeraden einer der beiden Darstellungen in die andere Darstellung um, so erhält man erwartungsgemäss einen gekrümmten Verlauf, der jedoch innerhalb der Beobachtungsspanne eines Grössenfaktors von 3 vollständig innerhalb des "Unsicherheitstunnels" der dort primär abgebildeten Geraden liegt, so dass offenbar nicht mehr signifikant zu unterscheiden ist welche der gewählten Gesetze d.h. das zeitlineare oder das ex-



ponentielle Tumorwachstum, besser zur Beschreibung des Beobachtungsmaterials geeignet ist. Bereits KELLER und KALLERT (7) weisen auf die Möglichkeit der Äquivalenz beider Beschreibungsarten hin, entscheiden sich jedoch für die Exponentialform des Wachstumsgesetzes. Die gleiche Aussage findet sich bei WOLFF (22).

Wenn innerhalb einer typischen röntgenologischen Beobachtungsspanne des Wachstumsfaktors 3 infolge der Messfehler die lineare und die exponentielle Form des Wachstumsgesetzes äquivalent zur Beschreibung des Beobachtungsmaterials sind, müssen sich die Wachstumsparameter "Wachstumsgeschwindigkeit v " und Tumorverdoppelungszeit t_D " entsprechen. Näherungsweise findet man aus der graphischen Darstellung Bild 7.

$$\begin{array}{lll} 8 & t_D & \approx \frac{50}{v} \\ & t_D & = \text{Tumorverdoppelungszeit (in Tagen)} \\ & v & = \text{Wachstumsgeschwindigkeit} \\ & & \text{(in Millimeter/Monat)} \end{array}$$

Eine Entscheidung, welches der scheinbar äquivalenten Wachstumsgesetze zutrifft, ist überhaupt nur möglich, wenn über die Wachstumsgrössenspanne eines Faktors von 3 hinausgehende Messpunkte vorliegen, da erst in diesem Falle eine über die Fehlerunsicherheit hinaus signifikante Tendenz der Wachstumskurven deutlich werden kann.

Hierfür geeignetes Beobachtungsmaterial lag in dieser Untersuchung in sehr geringem Umfange vor und weist auf ein lineares Wachstum hin. Ein Beispiel ist der in den Bildern 4 und 5 gezeigte Fall.

Die methodischen Unsicherheiten lassen es jedoch nicht als gerechtfertigt erscheinen, allein aus der Existenz einer geringen Anzahl von Fällen auf die Allgemeingültigkeit des linearen Wachstums zu schliessen. Es wäre prinzipiell denkbar, dass durch Eigenschaftsveränderungen der Tumoren während des Wachstums oder durch exogene Faktoren das hier beobachtete lineare Wachstum lediglich als eine Modifikation eines abweichend zu formulierenden allgemeinen Wachstumsgesetz in Erscheinung tritt. Eine zwingende Feststellung des tatsächlich wirksamen Wachstumsgesetzes ist nur möglich, wenn es gelingt, weitere, von der röntgenologischen Beobachtungsmethode unabhängiger Angaben über das Tumorwachstum zu gewinnen und diese in Korrelation zu den röntgenologischen Messdaten zu setzen.

Es ist erforderlich, Tumorgrössenangaben zu gewinnen, die möglichst lange vor oder nach der röntgenologischen Beobachtungsphase gewonnen wurden, damit eine sichere Interpolation des Wachstumsgesetzes über eine grössere Wachstumsspanne möglich ist.

Die Endphase des Tumorwachstums fällt meist mit dem Ende der röntgenologischen Beobachtung zusammen, und ist in besonders starkem Masse durch exogene Faktoren beeinflusst, so dass die Endphase kaum zusätzliche Aussagen liefern kann.

Hingegen wäre der Wachstumsbeginn geeignet, ein Gesamt-Wachstumsgesetz aufzudecken. Aus den anfänglich (Abschnitt 1) beschriebenen Gründen ist der Wachstumsbeginn prinzipiell nicht der röntgenologischen Beobachtung zugänglich und muss aus anderen Betrachtungen geschlossen werden.

3. 2 Betrachtungen zum Metastasierungsbeginn

Seit längerer Zeit ist bekannt, dass Metastasen von Primärtumoren sowohl spontan als auch durch Traumatisierung des Primärtumors ausgelöst werden können. Als Traumatisierung kommen operative Eingriffe, Bestrahlungen und sogar intensive manuelle Untersuchungen des Primärtumors in Betracht (26). Zum Mechanismus der Metastasierung wird angenommen, dass sich Einzelzellen oder kleiner Zellverbände aus dem Tumor ablösen, und sich durch hämatogenen oder lymphogenen Transport an anderen Orten als Metastasen ansiedeln und dort ein eigenständiges Wachstum beginnen (27, 28, 29).

Beobachtet man röntgendiagnostisch die Lungenmetastase eines Tumors, so ist zunächst nicht erkennbar, ob die Entstehung dieser Metastase durch eine Operation induziert wurde oder ob andere Faktoren für die Ansiedlung als Ursache anzusehen sind.

Es liegt an dieser Stelle nahe, zu prüfen, ob sich am vorliegenden Beobachtungsmaterial zeitliche Zusammenhänge zwischen dem Wachstum von Metastasen und einer operativen Therapie aufdecken lassen.

3.2.1 Beobachtung und Auswertung

Bei dem in Abschnitt 2.1 beschriebenen, in der vorliegenden Untersuchung ausgewerteten Beobachtungsmaterial, fanden sich 67 Fälle von Lungenmetastasen des Sarkoms oder Seminoms, bei denen Operationen bzw. Probeexcisionen des Primärtumors vorgenommen wurden. Davon existierten in 43 Fällen Röntgen-Thorax-

Aufnahmen, die das Wachstum der Lungenmetastase über einen grösseren Zeitraum zu verfolgen gestatteteten.

Einige typische Wachstumsverläufe aus diesem Material sind in den Bildern 8 in linearer Darstellungsart aufgetragen. Als Abszissenursprung ist jeweils der Termin einer Operation oder einer Probeexcision gewählt, so dass die Zeitangabe der Abszisse in Tagen post operationem erfolgt.

Es zeigt sich, dass die lineare Extrapolation des beobachteten Tumorwachstums auf Schnittpunkte mit der Abszisse (definiert durch den Wert des Durchmessers $D = 0$) führen, die meist zeitlich kurz nach der Operation liegen.

Von dem hier nutzbaren Beobachtungsmaterial von insgesamt 33 Fällen traf dies in der überwiegenden Mehrzahl von 24 Fällen zu. In den verbleibenden 9 Fällen bestanden die Metastasen nachweislich bereits vor der Operation oder die lineare Extrapolation des beobachteten Wachstums ergibt einen Abszissenschnittpunkt weit vor oder nach der Operation.

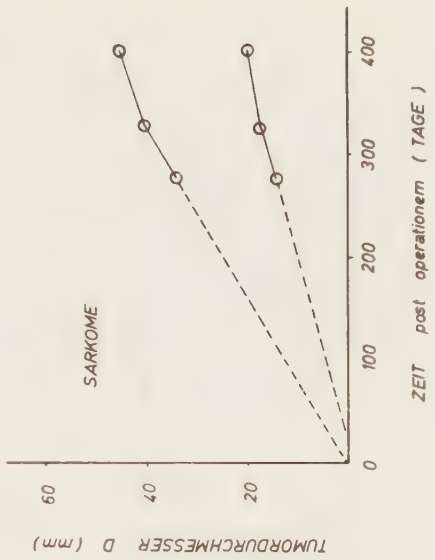
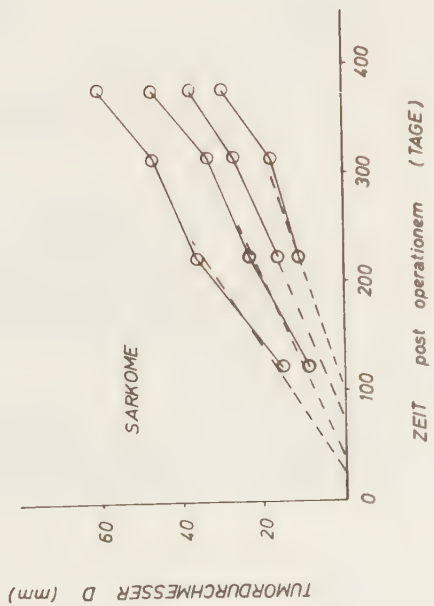
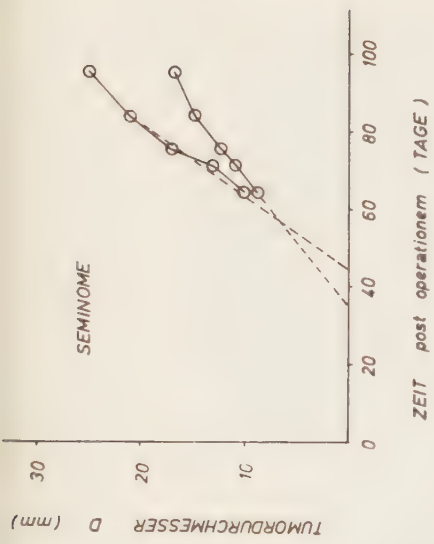
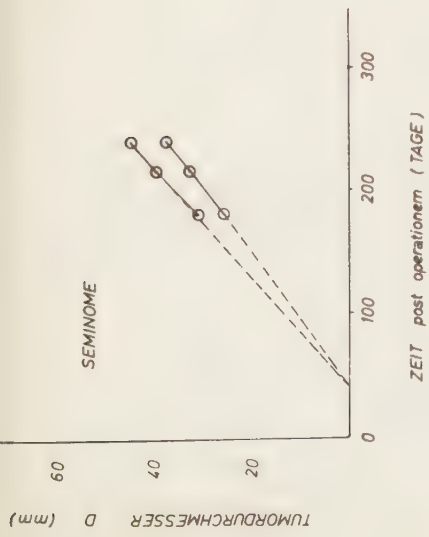


Bild 8 4 Beispiele von Tumorwachstum nach Operation
(jeweils multiple Metastasen)

In den Fällen, in denen die lineare Extrapolation des Tumorwachstums einen Abszissen-schnittpunkt kurz nach der Operation ergibt, haben die Lungenmetastasen des hier ausgewerteten Beobachtungsmaterials innerhalb von 45 Tagen bis 400 Tagen nach der Operation die röntgen-diagnostische Grenze ($D = 0,8$ cm) erreicht. Bild 9 gibt eine Übersicht über die am vorliegenden Material beobachtete Häufigkeitsverteilung dieser Zeitdauer T_{grenz} ¹⁾ (s. Abschnitt 3.2.2).

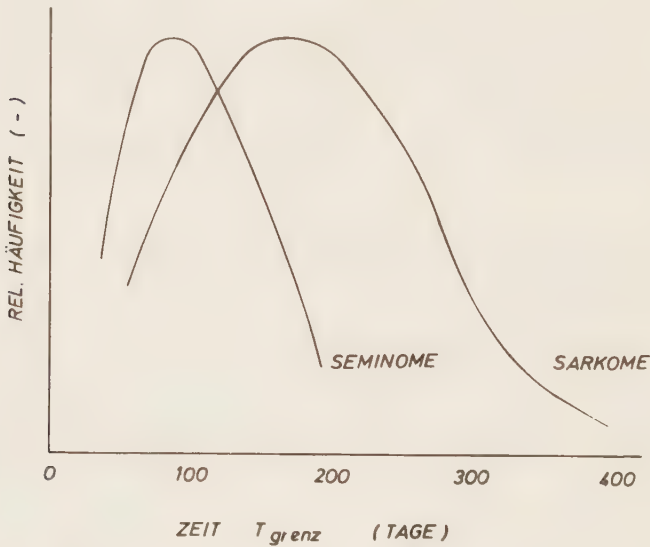


Bild 9 Häufigkeitsverteilung der Dauer T_{grenz} zwischen operativer Therapie und dem Wachstum einer Metastase bis zur Größe der röntgendiagnostischen Grenze (Kurven normiert auf gleiche Scheitelhöhe)

¹⁾ SCHWARTZ (16) verwendet für eine entsprechende in Tierversuchen beobachtete Zeitdauer die Bezeichnung "true silent interval".

3.2.2 Diskussion

Überzufällig weist die lineare Rückextrapolation der Tumorwachstumsverläufe Schnittpunkte mit der Abszisse auf, die kurz nach der Operation liegen. Es liegt daher die Vermutung nahe, dass diese Schnittpunkte näherungsweise den tatsächlichen Beginn des Metastasenwachstums bezeichnen. Die Tatsache, dass die Rückextrapolation nicht genau den Operationstermin, sondern einen etwas später liegenden Termin auszeichnet, kann folgendermassen erklärt werden:

1. Nach der angenommenen Ablösung des Zellverbandes aus dem Primärtumor während der Operation benötigt der Zellverband einige Zeit für den Transport an den neuen Wachstumsort. Darüberhinaus vergeht möglicherweise eine weitere Zeitspanne für die Adaptation an die neuen lokalen Bedingungen, bevor der Zellverband mit dem eigenständigen Wachstum beginnt.
2. Wie in Abschnitt 3.3 näher betrachtet wird, haben Tierexperimente (an Ratten) über das Wachstum von Sarkomen das gutfundierte Ergebnis erbracht, dass das Tumorwachstum im Frühstadium annähernd exponentiell erfolgt (14) und mit zunehmender Tumorgrösse graduell in ein lineares Wachstum übergeht (8, 29, 33).

KROKOWSKI (23) und GERSTENBERG (9) geben einen Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen operativer Therapie und Metastasenwachstumsbeginn. GERSTENBERG (9) kennzeichnet eine beobachtete zeitliche Abweichung zwischen diesen Ereignissen mit dem Begriff "primäre Verzögerung" .

Es erscheint gerechtfertigt, in den beobachteten Fällen einen kausalen Zusammenhang zwischen der Operation und dem Wachstumsbeginn festzustellen. Die Beobachtungsergebnisse legen die hier unterbreitete Annahme nahe, dass der durch lineare Rückextrapolation des röntgenologischen Wachstumsverlaufes erhaltene Abszissenschnittpunkt in guter Näherung den wahren Beginn des Metastasenwachstums bezeichnet, und dass der überwiegende Teil der Tumorwachstumsgeschichte mit einer Genauigkeit entsprechend den Methodenfehlern röntgenologischer Beobachtung ($\Delta D \approx \pm 1 \text{ mm}$) durch ein lineares Wachstumsgesetz beschrieben wird.

Diese Feststellungen können in der in Bild 10 gezeigten Form anschaulich dargestellt werden.

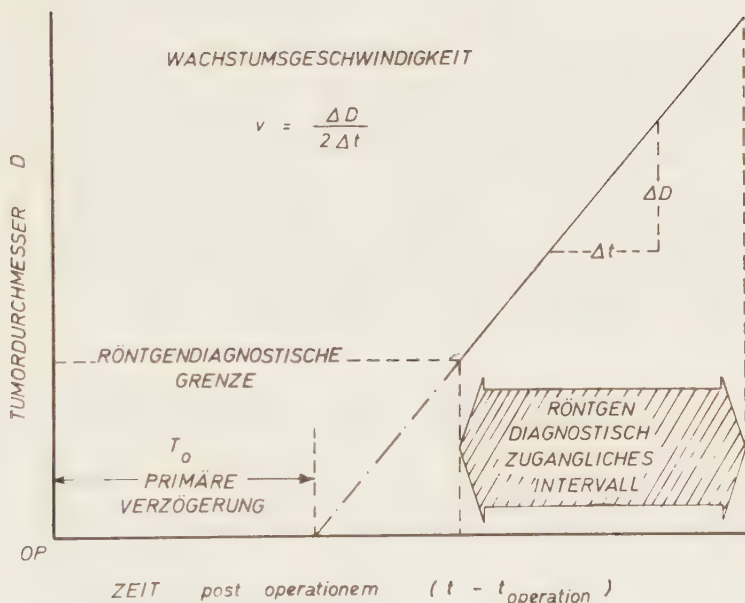


Bild 10 Schematische Darstellung und Begriffsbestimmung zum Metastasenwachstum nach operativer Therapie

Die lineare Rückextrapolation des röntgenologisch beobachteten Tumorwachstums ergibt einen Abszissenschnittpunkt ($D = 0$) zur Zeit T_0 nach der Operation. T_0 werde in Anlehnung an [9] als fiktive "primäre Verzögerung" der Tumormetastase bezeichnet. Die Steigung $\Delta D / \Delta t$ der Wachstumsgeraden ist die doppelte radiale Wachstumsgeschwindigkeit v .

[9] $D(t) = 2v (t - T_0 - t_{\text{operation}})$.

Nach dieser Vorstellung wird das Metastasenwachstum empirisch dadurch beschrieben, dass eine beliebige Metastase für eine Zeitdauer T_0 nach der Operation wachstumsinaktiv ist und anschliessend ein gleichförmiges Durchmesserwachstum der Radialgeschwindigkeit v ausführt. Demnach ist das postoperative Metastasenwachstum ersatzweise durch die konstanten Wachstumsparameter "primäre Verzögerung T_0 " und "Wachstumsgeschwindigkeit v " vollständig beschrieben.

3.3 Rückschlüsse auf den Wachstumsmechanismus

Aus den in den Abschnitten 3.1.2 und 3.2.2 diskutierten Ergebnissen soll versucht werden, Rückschlüsse auf den Mechanismus des Metastasenwachstums zu erhalten und diese in Beziehung zu den Ergebnissen anderer Autoren zu setzen.

Zunächst besteht die Frage, welcher Wachstumsmechanismus einem zeitlinearen Durchmesserwachstum zugrunde liegen muss.

Einen Anhaltspunkt bietet die Arbeit von SCHWARZ und WOLFF (30), in der nach mathematischen Methoden verschiedene differentielle (mikroskopische) Formulierungen für das Zellwachstum auf ihre Auswirkungen im makroskopisch sichtbaren Tumorstadium untersucht werden. Zeitlineares Durchmesserwachstum folgt nur für einen Wachstumsmechanismus der Art, dass eine äussere Schicht sehr geringer Dicke am Wachstumsprozess teilnimmt und sich dabei mit einer Radialgeschwindigkeit v ausbreitet.

In einer ebenen Analogie könnte man an einen Steppenbrand denken, dessen relativ schmale Feuerfront sich gleichförmig radial ausbreitet.

Entsprechende Beobachtungen des Sarkomwachstums an Ratten (JENSEN-Sarkom) berichtet MAYNEORD (8). Dieser Autor findet für Tumoren im Durchmesserbereich oberhalb von 5 mm (Tastgrenze) bis zu 50 mm ein zeitlineares Wachstum und beschreibt die untersuchten Tumore als aktive dünne Kugelschalen, die einen nekrotischen Kern einhüllen. Als typische Schalendicke wird ca. 1 mm angegeben. In der Diskussion dieses Ergebnisses formuliert MAYNEORD (8) ein analytisches Schalenwachstumsgesetz, das auf einer endlichen Dicke δ der aktiven Schale aufbaut. Die Zellen innerhalb der aktiven Schale führen ein ungehemmtes Wachstum entsprechend Gleichung [2] mit der Wachstumskonstanten α aus, so dass das Gesamtwachstum durch 2 Parameter α und δ beschrieben wird.

Diese Formulierung des Wachstumsgesetzes nach (8) schliesst die Extremfälle des linearen und des exponentiellen Wachstums als Sonderfälle ein, indem die aktive Schichtdicke δ spezialisiert wird:

$\delta \ll D$: lineares Wachstum

$\delta \gg D$: exponentielles Wachstum

Der reale Wachstumsverlauf beginnt annähernd exponentiell und geht mit wachsendem Durchmesser graduell in ein lineares Wachstum über. Diese Aussage wurde von MAYNEORD (8) aus der Beobachtung zeitlinearen Wachstums grosser ($D > 5$ mm) schalenförmig strukturierter Rattensarkome geschlossen. HOYE und SMITH (29) sowie JOHNSON und WRIGHT (33) beschreiben gleichartige Beobachtungen linear wachsender grosser ($D = 7 \dots 25$ mm) Sarkome an Mäusen sowie Ratten. Die Aussage wird

bestätigt durch die Beobachtung des Anfangswachstums von Mäusesarkomen bis zu Durchmessern von ca. 5 mm, für die GARLAND et al. (14) ein exponentielles Gesetz angeben. Äquivalenz der exponentiellen und der linearen Wachstumsanteile liegt bei Tumordurchmessern von wenigen Millimetern weit unterhalb der röntgendiagnostischen Grenze menschlicher Lungenmetastasen.

Obwohl diese Tierergebnisse keinesfalls unmittelbar auf den Menschen übertragbar sind, erscheint die Gültigkeit eines gleichsinnigen Mechanismus auch beim Menschen wahrscheinlich. Wenn auch beim Menschen ein exponentieller Wachstumsverlauf graduell in ein beobachtbares flacheres lineares Wachstum übergeht, wird die empirische Beschreibung des makroskopisch im röntgendiagnostischen Bereich beobachtbaren Wachstumsverlaufs durch die ersatzweise Annahme eines gleichförmigen linearen Wachstums möglich, das mit einer diskreten "primären Verzögerung T_0 " wie beschrieben beginnt (Bild 11).

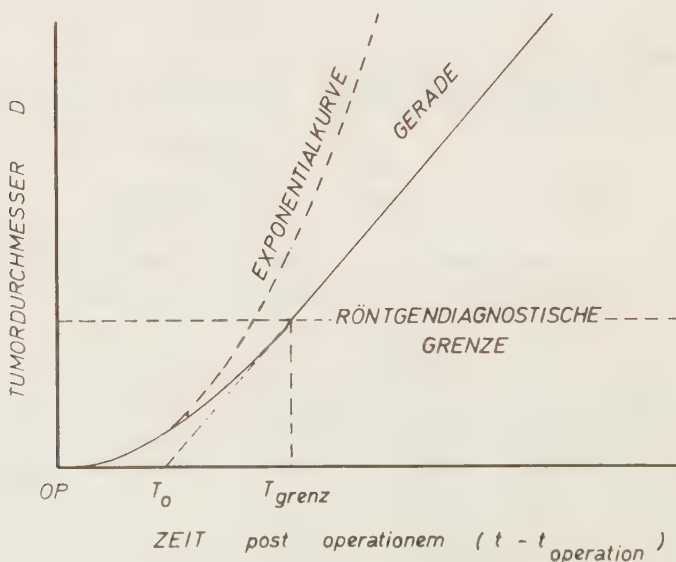


Bild 11 Qualitativer Verlauf des Metastasenwachstumsbeginns als stetiger Übergang von exponentiellem in lineares Durchmesserwachstum

WOLFF et al. (19) gehen von der Gültigkeit eines exponentiellen Gesamtwachstumsgesetzes aus und beschreiben das Wachstum von Lungentumoren als sich mit zunehmender Grösse verlangsamend. LAIRD (31) fasst die gleiche Beobachtung in die analytische Form einer sogenannten GOMPERTZ-Funktion, die aus dem exponentiellen Wachstumsgesetz durch exponentielles Abklingen der Wachstumskonstanten abgeleitet wird. Diese Funktion beschreibt näherungsweise die phänomenologischen Beobachtungen, ist jedoch nicht ohne weiteres an einen Wachstumsmechanismus anzuschliessen. Auch weicht diese Beschreibung bei grossen Tumoren vom beobachteten linearen Wachstum ab.

Es ist festzustellen, dass die Formulierung des Schalenwachstumsgesetzes nach SCHWARZ und WOLFF (30) sowie MAYNEORD (8) die vorliegenden Beobachtungen am besten beschreibt. Demnach nimmt am Tumorwachstum des Menschen, in gleicher Weise wie am Beispiel des JENSEN-Sarkoms an Ratten beobachtet, (8) nur eine äussere aktive Zellschale teil. In Richtung auf den Tumor folgen in fliessendem Übergang die Schale des aktiven Wachstums und eine nekrobiotische Schale, die ebenso wie der darauffolgende häufig nekrotische Tumorkern teilungsaktiv ist. Dieser schematische Aufbau eines typischen Tumors wird in Bild 12 dargestellt.

Hinweise auf einen derartigen geschichteten Aufbau von Tumoren geben DAVIS et. al. (12), GARLAND (14), STRÄULI (10), WOLFF (24) und MAYNEORD (8).

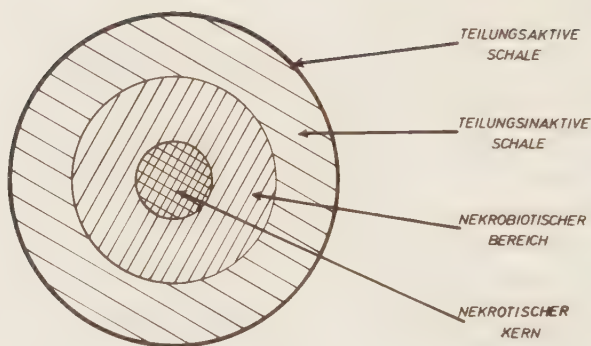


Bild 12 Schematische Schnittzeichnung einer
typischen Metastase (Rundherd)
röntgendiagnostisch beobachtbarer Grösse

Für die postoperative Wachstumszeit T_{grenz} bis zum Erreichen der röntgendiagnostischen Grenze von Sarkom- und Seminometastasen ergeben sich aus dem hier ausgewerteten Beobachtungsmaterial (Bild 9) Zeiten zwischen 45 und 400 Tagen. Diese Zeitdauer wird auf zellkinetischer Sicht dazu genutzt, um einen bei der Operation abgelösten Zellembolus an seinen neuen, intrapulmonalen Wachstumsort zu transportieren, ihm dort die Adaption zu er-

möglichen und ihm bis zum röntgendiagnostisch erkennbaren Durchmesser von ca. 8 mm proliferieren zu lassen. Es ist zu prüfen, ob innerhalb der angegebenen, kurzen Zeitspanne ein aus wenigen Zellen bestehender Zellembolus in dieser Masse wachsen kann.

Nimmt man an, dass der Zellembolus anfangs einen Durchmesser von minimal $D = 10/\mu$ habe, so sind bei Annahme eines exponentiellen Wachstums bis zum Erreichen des Durchmessers von 8 mm ca. 30 Volumenverdoppelungen erforderlich (9).

Wie in Abschnitt 1 ausgeführt, beschreiben COLLINS (4) und Nachfolgeautoren das röntgenologisch beobachtete Tumorstadium durch ein exponentielles Gesetz, das durch eine effektive, d.h. in der Beobachtung hervortretende, Wachstumskonstante gemäss Gleichung [1] bzw. eine effektive Tumorstadiumverdoppelungszeit t_D gemäss Gleichung [3] beschrieben wird. Es wird von diesen Autoren angenommen, dass diese empirisch erhaltene effektive Wachstumskonstante α des Gesamttumors zugleich repräsentativ für das individuelle Zellwachstum innerhalb des volumenhomogen wachsenden Tumors ist. Aus dieser Annahme resultieren extreme, unglaublich lange Wachstumszeiten bis zur röntgenologischen Erkennung von Tumoren, die oft viele Jahre betragen und in Einzelfällen das Lebensalter der Patienten überschreiten (9, 22, 24, 25). Für die Gültigkeit dieser Annahme gibt es jedoch nach den Beobachtungen dieser Autoren keinen Anhaltspunkt, da wie in Abschnitt 3.1.2 gezeigt, aus dem jeweils ausgewerteten Beobach-

tungen infolge der Methodenfehler gleichermassen ein lineares wie ein exponentielles Wachstum geschlossen werden kann.

Es ist vielmehr wahrscheinlich, dass die individuelle Wachstumsrate der aktiven Zellbereiche weit grösser ist als durch die makroskopische Beobachtung des Gesamttumors nahelegt, dass der Anteil an teilungsinaktiven Zellen jedoch insgesamt das Tumorstadium langsam erscheinen lässt.

Es ist nicht möglich, aus der röntgenologischen Beobachtung Angaben über die zellkinetische Wachstumskonstante aktiver Tumorzellen zu erhalten.

Es kann jedoch unter Annahme des oben diskutierten MAYNEORD'schen Modells der diskreten Wachstumsschale der endlichen Dicke δ (8) zu einer gegebenen Radialwachstumsgeschwindigkeit v ein Zusammenhang zwischen der Wachstumskonstanten und der Schichtdicke δ angegeben werden (nach (8)).

$$[10] \quad \alpha = \frac{v}{\delta}$$

Für die Mittelwerte der Wachstumsgeschwindigkeit der Sarkom- und Seminometastasen (vgl. Abschnitt 4.1) folgen die in Bild 13 gezeigten linearen Verläufe der reziproken Wachstumskonstanten in Abhängigkeit von der angenommenen Schichtdicke der teilungsinaktiven Schale.

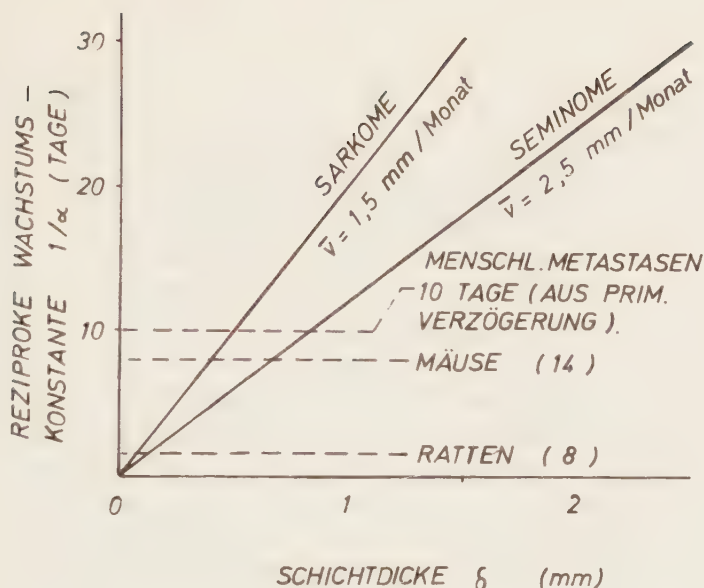


Bild 13 Verläufe der errechneten Wachstumskonstanten α in Abhängigkeit von der angenommenen Schichtdicke δ der teilungsaktiven Schale (Parameter: mittlere lineare Wachstumsgeschwindigkeit $\bar{v}$ 1,5 mm/Monat für Sarkome, 2,5 mm/Monat für Seminome)(s. Bilder 14 und 15)

Es soll versucht werden, Hinweise auf die reale zellkinetische Wachstumskonstante der Tumorzelle zu finden, um das Anfangswachstum des Zellembolus bis zum Erreichen der röntgenologischen Grenze zeitlich umreißen zu können.

1. MAYNEORD (8) gibt für die von ihm beobachteten Rattensarkome bei einer angenommenen Schichtdicke von $\delta = 1 \text{ mm}$ um den Wert $1/\alpha \approx 12$ Stunden an.
2. Für das exponentielle Anfangsstadium des Tumorstadiums an Mäusen (Epitheliom) wurde nach (14) eine Wachstumskonstante

3. Da die bis zum Erreichen der röntgen-diagnostischen Grenzen von 8 mm erforderlichen ca. 30 Volumenverdoppelungen der Tumormetastase im Mittel innerhalb von 200 Tagen erfolgen müssen (vgl. Abschnitt 3.2.1 Bild 9) verbleiben für die aus der einzelnen Verdoppelung über Gleichung [1] rückgeschlossenen Zellwachstumskonstanten $1/\alpha$ mittlere Werte von 10 Tagen ¹⁾.

Dieser letztgenannte Wert führt gemäss Gleichung [10] für eine mittlere radiale Tumorstadiumgeschwindigkeit von $v = 2$ mm/Monat auf aktive Schichtdicken von 0,6 mm.

Diese Schichtdicken des aktiven Tumors erscheinen aus zellkinetischer Sicht als nicht unrealistisch ¹⁾.

4 Statistische Verteilung der Wachstumsparameter

Im vorliegenden Abschnitt wird die intraindividuelle statistische Verteilung der quantitativen Parameter des Metastasenwachstums anhand der beobachteten Sarkom- und Seminomfälle untersucht. Unter der in Abschnitt 3.1.2 diskutierten Voraussetzung eines zeitlinearen Durchmesserwachstums und der vereinfachend angenommenen Existenz einer diskreten "primären Verzögerung" zwischen Operation und Beginn des Metastasenwachstums sind folgende Wachstumsparameter im Hinblick auf ihre

¹⁾ Tatsächlich ist wegen des graduellen Übergangs zum linearen Durchmesserwachstum ein etwas grösserer Wert der wirklichen Zellwachstumskonstanten anzusehen.

Häufigkeitsverteilung zu untersuchen:

1. Wachstumsgeschwindigkeit v
2. primäre Verzögerung T_0

4.1 Beobachtung und Auswertung

In den Bildern 14 und 15 ist die relative Häufigkeitsverteilung der Wachstumsgeschwindigkeit v von intrapulmonalen Sarkom- und Seminometastasen des vorliegenden Beobachtungsmaterials dargestellt.

Es wurden 39 Sarkometastasen und 22 Seminometastasen berücksichtigt. Versteht man die beobachteten Verteilungskurven der Wachstumsgeschwindigkeit in grober Näherung als Gauß'sche Normalverteilungskurven, so erhält man die in Tabelle 4 angegebenen folgenden Werte $\bar{v}$ und Streubreite σ_v der Wachstumsgeschwindigkeiten:

	Sarkome	Seminome
Mittelwert $\bar{v}$ der Wachstumsgeschwindigkeit v	1,5 mm/Monat	2,5 mm/Monat
Streubreite σ_v der Wachstumsgeschwindigkeit v	1,0 mm/Monat	1,5 mm/Monat

Tabelle 4 Parameter der Häufigkeitsverteilung
der Radialwachstumsgeschwindigkeit v

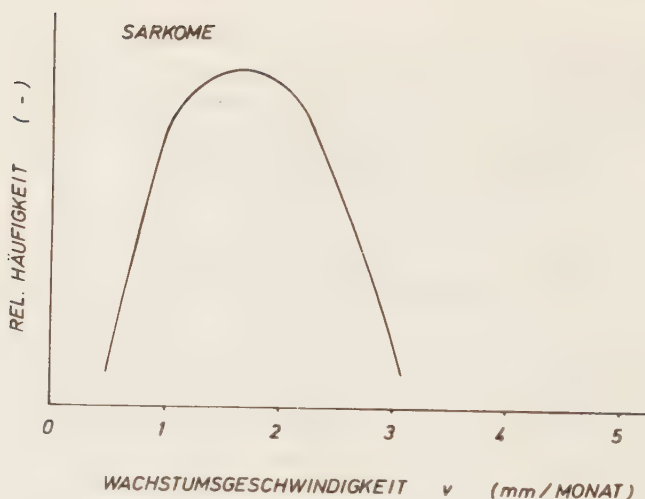


Bild 14. Relative Häufigkeitsverteilung der radialen Wachstumsgeschwindigkeit v für Sarkometastasen

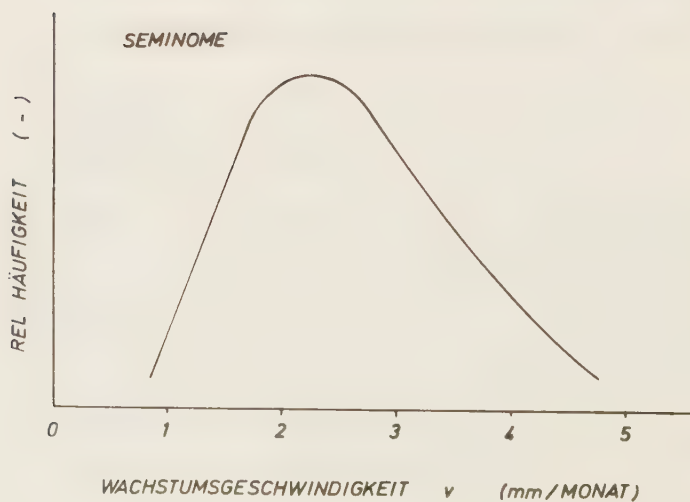


Bild 15. Relative Häufigkeitsverteilung der radialen Wachstumsgeschwindigkeit v für Seminometastasen

Mit einer Wahrscheinlichkeit von 68 % liegt die Wachstumsgeschwindigkeit einer beobachteten Sarkom- oder Seminometastase definitionsgemäss innerhalb des oben angegebenen Vertrauensintervalls ($\pm \sigma_v$).

In den Beobachtungsfällen, in denen ein Zusammenhang zwischen dem Operationstermin und dem Metastasierungsbeginn dargelegt werden konnte, wurden durch graphische lineare Rückextrapolation des röntgenologisch beobachteten Durchmesserwachstums Werte der "primären Verzögerung T_0 " ermittelt, die für die beobachteten Sarkomfälle im Intervall zwischen 20 und 180 (Mittelwert 90 Tage, Streubreite 60 Tage) Tagen post operationem und für die beobachteten Seminomfälle ein Intervall zwischen 10 und 90 Tagen (Mittelwert 40 Tage, Streubreite 20 Tage) post operationem liegt (Bild 16).

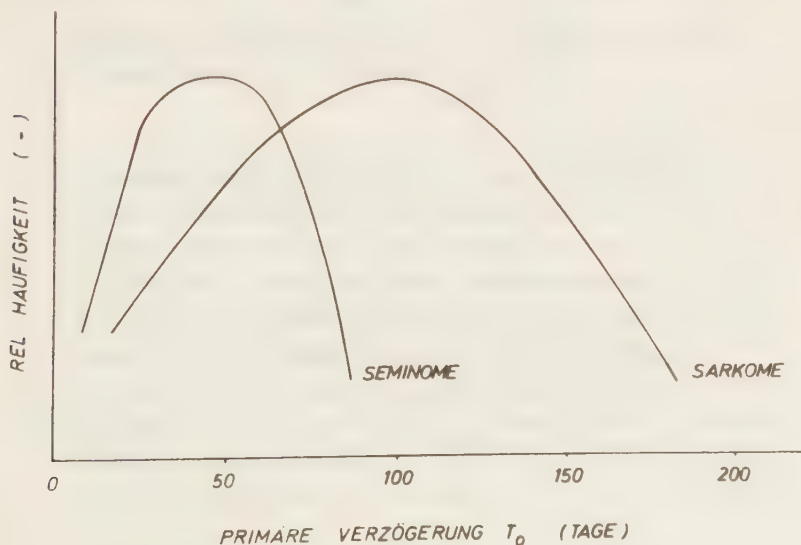


Bild 16 Häufigkeitsverteilung der primären Verzögerung T_0 von Sarkom- und Seminometastasen (Kurven normiert auf gleiche Scheitelhöhe; vgl. Bild 9)

4.2 Diskussion

Die aus dem Beobachtungsmaterial erhaltenen Werte der Wachstumsgeschwindigkeit v können nach Gleichung [8] in korrespondierende Werte fiktiver Tumorverdoppelungszeiten t_D im Sinne der Annahme exponentiellen Wachstums umgerechnet werden. Die aus Tabelle 4 erhaltenen Werte sind in Tabelle 5 angegeben.

	Sarkome	Seminome
Mittelwert t_D der phänomenologischen Tumorverdoppelungszeit t_D	33 Tage	20 Tage
68 % - Intervall	20...100 Tage	12...50 Tage

Tabelle 5 Phänomenologische Tumorverdoppelungszeiten t_D , rückgeschlossen aus beobachteten Radialwachstumsgeschwindigkeiten

Es ist festzustellen, dass diese am vorliegenden Untersuchungsmaterial erhaltenen Werte mit den in der Literatur angegebenen Tumorverdoppelungszeiten näherungsweise übereinstimmen. COLLINS (4) gibt als Mittelwert der Tumorverdoppelungszeit t_D für Sarkometastasen (Angiosarkom) $t_D = 21$ Tage, für Seminome $t_D = 22$ Tage an. GERSTENBERG (9) findet für Seminome $t_D = 20$ Tage. Als Intervall für Seminome geben OESER, KROKOWSKI und GERSTENBERG (32) 15 ... 40 Tage an. Diese Tatsache gibt

einen nachträglichen Hinweis darauf, dass das vorliegende Untersuchungsmaterial etwa repräsentativ für die Problemstellung ist.

Ausgehend vom Mittelwert und Streubreite Maximal- und Minimalwert der Wachstumsparameter Wachstumsgeschwindigkeit v und primärer Verzögerung T_0 des Beobachtungsmaterials ist in den Bildern 17 und 18 eine Darstellung des schnellstmöglichen, langsamstmöglichen und des mittleren, typischen Tumorwachstums für Sarkome und Seminome gegeben. Eine um die mittlere Wachstumsgerade liegende Zone umfasst 68 % der nach dem ausgewerteten Beobachtungsmaterial als möglich erscheinenden Wachstumsverläufe.

Aus Bild 17 ist zu entnehmen, dass Sarkommetastasen mit einer Wahrscheinlichkeit von 68 % innerhalb von 90 bis 290 Tagen nach der Operation die röntgendiagnostische Grenze von 8 mm Durchmesser überschreitet.

Die entsprechenden Werte für Seminometastasen sind gemäss Bild 18 40 bis 170 Tage für die erstmalige röntgendiagnostische Erkennung.

Wenn innerhalb der angegebenen Zeiten nach der Operation keine Metastasen beobachtet werden, so darf mit 68 % Wahrscheinlichkeit angenommen werden, dass durch die Operation keine Metastasierung erfolgt ist.

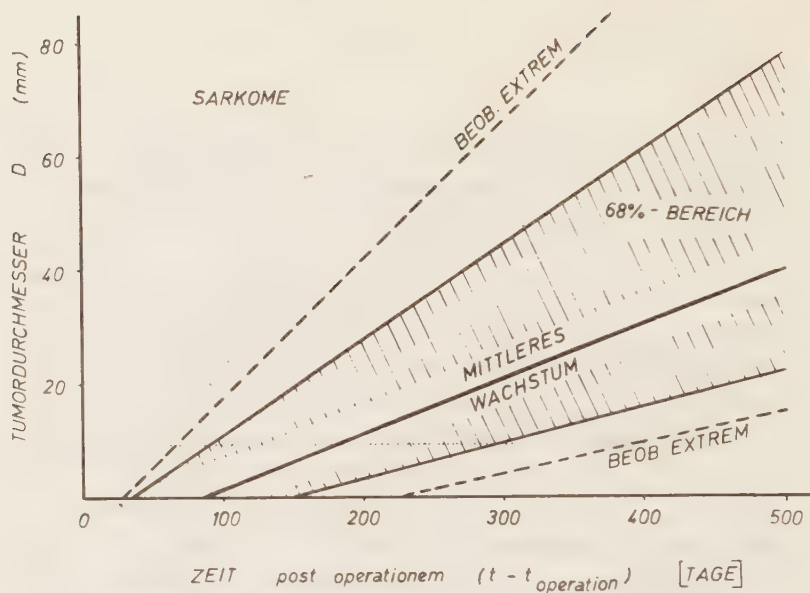


Bild 17 Postoperatives Wachstum von Sarkom-Metastasen: Mittleres Wachstum, Bereich des wahrscheinlichen Wachstums (68 % der Fälle) und extremes Wachstum des Beobachtungsmaterials

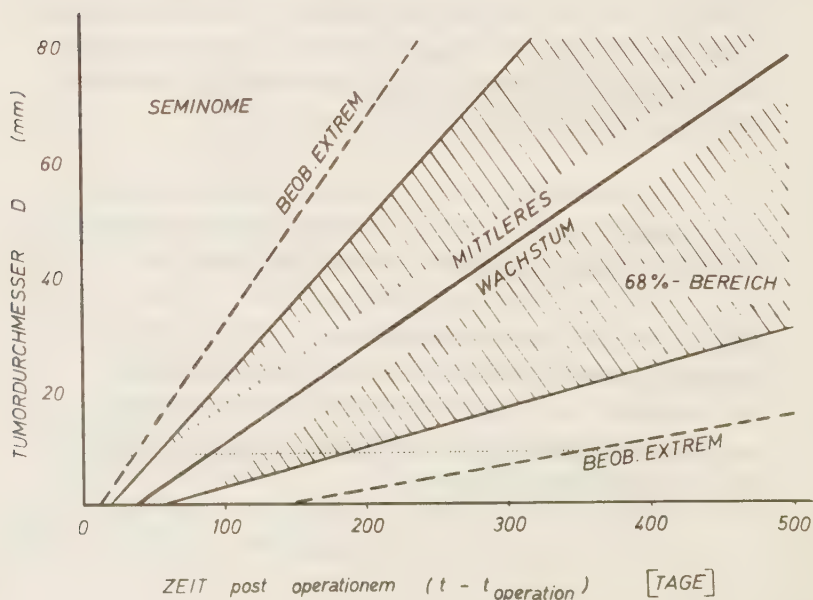


Bild 18 Postoperatives Wachstum von Seminom-Metastasen: Mittleres Wachstum, Bereich des wahrscheinlichen Wachstums (68 % der Fälle) und extremes Wachstum des Beobachtungsmaterials

Diese Feststellung steht im Gegensatz zu der Hypothese einer wesentlich längeren sogenannten "Period of Risk", die von COLLINS (4) und Nachfolgeautoren angegeben wird und durch die in Abschnitt 3.3 unternommenen Beobachtungen über die zellkinetischen Abläufe beim Tumorwachstum bereits in Zweifel gezogen werden.

5 Zusammenfassung

Das Wachstumsgesetz intrapulmonaler Metastasen (Rundherde) von Sarkomen und Seminomen beim Menschen wurde untersucht.

Es wurde festgestellt, dass die röntgenologisch zugängliche Wachstumsphase durch ein zeitlineares Durchmesserwachstum beschrieben werden kann. Sofern nur kleine Wachstumsspannen (Verhältnis des grössten zum kleinsten beobachteten Tumor-Durchmesser) beobachtbar sind, gestatten die Messfehler gleichermassen die Beschreibung durch ein exponentielles Gesetz, das von der Mehrzahl der einschlägigen Autoren angegeben wird. Indem gezeigt wird, dass vielfach die Metastasierung durch operative Therapie aufgelöst wird, gelingt es, das Tumorstadium über die gesamte Wachstumsspanne zu erfassen. In Erweiterung einer an Tierversuchen gewonnenen Beschreibung des Tumorstadiums nach MAYNEORD (8) erfolgt die Formulierung des Wachstumsgesetzes von Lungen-Metastasen beim Menschen durch die ersatzweise Annahme eines linearen Durchmesser-Wachstums.

Der Anschluss an die in der Literatur und der klinischen Praxis eingeführten Beschreibung des Tumorstadiums durch die Angabe von phänomenologischen "Tumorstadiumverdoppelungszeiten" im Sinne eines als exponentiell angenommenen Wachstums wird vermittelt. Das lineare Wachstumsgesetz der malignen Tumoren ergibt keine so langdauernde Gesamtstadiumsdauern, die bei Annahme eines ex-

ponentiellen Gesetzes sehr problematisch sind und in Einzelfällen das Lebensalter des Wirtes übertreffen.

Zur Erklärung des linearen Wachstumsverlaufes wird eine Schalenstruktur der Tumoren angenommen. Mittelwerte und Streuungen der spezifischen Wachstumsparameter werden angegeben und gestatten die Darstellung typischer, wahrscheinlicher und extremer Wachstumsgeschichten von Sarkom und Seminometastasen.

Literaturverzeichnis

- (1) WEISS, W., K.R. BOUCET and D.A. COOPER:
Growth Rate in the Detection and Prognosis of
Bronchogenic Carcinoma. J.Amer.med.Ass. 198
(1966), 1246
- (2) KROKOWSKI, E.:
Betrachtungen zur Dynamik des Geschwulstwach-
tums. Krebsforschung und Bekämpfung V(1964),
8. Tagung des DZK, Mainz, 1963, S. 189
- (3) BASERGA, R.:
The Relationship of Cell Cycle to Tumor Growth
and Control of Cell Division: A Review. Cancer
Research 25 (1965) II, 581
- (4) COLLINS, V.P., R.K. LOEFFLER and H. TIVEY:
Observation on growth rates of human tumors.
Amer. J. Roentgenol. 76 (1956), 988
- (5) KROKOWSKI, E.:
Die Verdopplungszeit bösartiger Tumoren - ihr
Wert für die Krebsbekämpfung. Wien.Klin.Wschr. 77
(1965) 15, 258
- (6) GERTHSEN, C.:
Physik. Springer Verlag Berlin, 1959
- (7) KELLER, H.L., KALLERT, S.:
Die Genauigkeit der röntgenologischen Bestimmung
der Verdopplungszeit von Rundherden der Lunge.
Fortschr. Röntgenstr. 109 (1968), 315

- (8) MAYNEORD, W.V.:
On a Law of Growth of Jensen's Rat Sarcoma.
Amer. J. Cancer (New York) 16 (1932), 841

- (9) GERSTENBERG, E.:
Die Wachstumsgeschwindigkeit maligner Tumoren.
Rad. biol. ther. 6/3 (1965), 325

- (10) STRÄULI, P.:
Neoplasien. Klinische Pathophysiologie,
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1970, S. 934

- (11) CURLAND, J., and R.O. JOHNSON:
How reliable are tumor measurements. J.Amer.
med. Ass. 194 (1965), 973

- (12) DAVIS, E.W., J.W. PEABODY, jr., and S. KATZ:
The solitary pulmonary nodule. J. thorac. Surg. 32
(1955), 728

- (13) FRIEDEL, G.H., J.D. SHERMAN, and S.C. SOMMERS:
Growth curves of human cancer transplants during
experimental chemotherapy. Cancer 14 (1961), 1117

- (14) GARLAND, L.H., W. COULSON, and E. WOLLIN:
The rate of growth and apparent duration of un-
treated primary bronchial carcinoma. Cancer 16,
Band I (1963), 694

- (15) NATHAN, M.H., V.P. COLLINS, and R.A. ADAMS:
Differentiation of Benign and Malignant Pulmonary
Nodules by Growth Rate. Radiology 79 (1962), 221

- (16) SCHWARTZ, M.:
A biomathematical approach to clinical tumor growth.
Cancer 14 (1961), 1272
- (17) SPRATT, J.S., and SPRATT, T.L.:
Rates of Growth of Pulmonary Metastases and
Host Survival. Ann. Surg. 159 (1964), 161
- (18) WAIBEL, E., und K. BOCK:
Anwendung der Mikrophotometrie zur Beurteilung
von Lungenrundherden. Fortschr. Röntgenstr. 104
(1966), 650
- (19) WOLFF, G., H. SCHWARZ und K.J. BOHN:
Über das Wachstum des Bronchialcarcinoms.
Dtsch. Gesundh.-Wes. 19 (1964), 2129
- (20) SPRATT, J.S., H.J. SPJUT, and Ch.L. ROPER:
The frequency distribution of the rates of growth
and the estimated duration of primary pulmonary
carcinomas. Cancer 16, Band I (1963), 687
- (21) WOLFF, G.:
Die Bedeutung der Verdopplungszeit für die Differen-
tialdiagnostik von Rundherden. Fortschr. Röntgenstr.
101 (1964), 366
- (22) WOLFF, G.:
Über das Wachstum menschlicher Geschwülste. Arch.
Geschwulstforsch. Bd. 29, Heft 1 (1967), S. 98

- (23) KROKOWSKI, E.:
Praktische Folgerungen aus der dynamischen
Betrachtung des Geschwulstwachstums. Rad. biol.
ther. 6/5 (1965), 505
- (24) WOLFF, G., H. SCHWARZ und K.J. BOHN:
Über das Wachstum von benignen Lungengeschwülsten
und Lungenmetastasen. Med. Klinik 59 (1964), 1817
- (25) KELLER, H.L. und KALLERT, S.:
Die röntgenologische Ermittlung der Wachstumsrate
bei metastatischen Rundherden in der Lunge, ihre
Bedeutung und Folgerung. Fortschr. Röntgenstr. 104
(1966), 504
- (26) OLCK, P.D., ECK, R.V., and SMITH, R.R.:
An Experimental Study of the Effect of Irradiation
on Dissemination of Cancer. Cancer Research 19 (1959)
464
- (27) MARTINET, D., G. MIROFF, and J.J. BITTNER:
Effect of Size and / or Rate of Growth of Transplan-
table Mouse Adenocarcinoma on Lung Metastasis Pro-
duction. Cancer Research 16 (1956), 313
- (28) COLE, W.H.:
Dissemination of Cancer Cells. 12th James Ewing
memorial lecture, Bull. New York Acad. Med. 34,
p. 163, 1958
- (29) HOYE, R.C., and R.R. SMITH:
The effect of small amounts of preoperative
irradiation in preventing the growth of tumor cells
disseminated at surgery. Cancer 14 (1961), 284

- (30) SCHWARZ, H. und G. WOLFF:
Mathematische Betrachtungen zum Wachstum von Geschwülsten. Acta biol. med. german. 13 (1964), 378

- (31) LAIRD, A.K.:
Dynamics of tumor growth: comparison of growth rates and extrapolation of growth curve to one cell. Brit. J. Cancer 19 (1965), 278

- (32) OESER, H., E. KROKOWSKI, u. E. GERSTENBERG:
Die Bedeutung der Verdopplungszeit von Tumoren für die Krebsforschung. Münch.med.Wschr. 106 (1964), 675

- (33) JOHNSON, I.S. and HOWARD, F.W.:
Anti-Tumor Activity of Glucagon. Cancer Research 19 (1959), 557

Lebenslauf

Am 22. September 1940 wurde ich als Sohn des Facharztes für Innere Krankheiten Dr. med. Alexander Kretschmer und seiner Ehefrau Ilse Kretschmer, geb. Hagenmüller in Berlin geboren. Von 1947 bis 1955 besuchte ich die Grundschulen in Dahlen/Sa., Oschatz/Sa. und Rüdersdorf bei Berlin. 1955 wechselte ich auf die Hans-Carossa-Schule in Berlin-Spandau über, wo ich im Februar 1961 das Abitur ablegte.

Im Sommersemester 1961 begann ich mit dem Studium der Medizin an der Freien Universität Berlin. Hier bestand ich 1964 das Physikum und 1968 das medizinische Staatsexamen.

Von 1968 bis 1970 leistete ich meine zweijährige Medizinalassistentenzeit ab. Vom 1.3.1970 bis 31.12.1970 arbeitete ich als Assistenzarzt auf der Gynäkologisch-Geburtshilflichen Abteilung des Städtischen Krankenhauses Spandau.

Zur Zeit bin ich als Wissenschaftlicher Assistent in der Neurochirurgisch-Neurologischen Klinik im Klinikum Westend der Freien Universität Berlin beschäftigt.

